

关于中药注射剂安全性监测现状 与风险管理的思考

□张 力* (国家食品药品监督管理局药品评价中心 北京 100045)

叶祖光 (中国中医科学院 北京 100700)

季绍良 (北京中医药大学 北京 100029)

摘 要: 本文通过回顾中药注射剂研发的历史和安全性监测现状,分析了中药安全性事件的特点和风险因素,提出进一步严格注册审批制度,加强生产和质量环节的控制,规范中药注射剂的临床使用等风险控制措施。同时提出,药品生产企业建立全面系统的风险管理方案,通过实施重点监测积极探索主动监测方法学和体系建设、加强基础研究将是控制中药注射剂风险的有效方式。

关键词: 中药注射剂 安全监测 风险管理 重点监测 主动监测

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.002

中药注射剂是我国独创的中药新剂型,与中药其他传统剂型相比,在临床应用过程中具有独特的优势。但由于中药注射剂在研发、生产、流通和使用等环节中还存在一些不足,随着临床的广泛使用及我国药品不良反应监测体系的不断完善,其安全性问题日渐显现。近年来我国一直将中药注射剂的安全性监测与评价列为上市后药品风险管理的重点工作之一。本文通过综合分析中药注射剂研发历史、安全性监测现状、不良反应/事件特点及风险因素等方面,提出中药注射剂风险控制策略。

一、中药注射剂的诞生与发展

柴胡注射液的创制成功标志着中药注射剂的诞生。1941年,八路军在极其艰苦的条件下创制柴胡注射液,并小量制备用于临床,在治疗流行性感冒方面

取得较好的疗效,虽然剂型是注射剂,但其主要功效仍然是“透表泄热”,仍在中医辨证论治原则指导下使用,保留了中药的主要特征^[1];1954年,武汉制药厂在总结经验、提高质量的基础上,批量生产柴胡注射液,使之成为国内第一个工业化生产的中药注射剂品种;20世纪50、60年代相继研制出茵栀黄注射液、板蓝根注射液等20余个品种;20世纪70年代研制成功并用于临床的中药注射剂达700多个;20世纪80年代中药注射剂达1400种左右,但目前不少品种已被淘汰。自1985年7月1日,卫生部根据《药品管理法》颁布《新药审批办法》,规定自同年11月1日凡属新药由卫生部审批,取消地方审批新药的权限,此后国家新批准的品种共29个。据统计,新药上市及地标整顿后,国家标准共收载143个中药注射剂。《中国药典》一部收载情况为:1977年版收载23个品

收稿日期: 2010-12-03

修回日期: 2010-12-10

* 通讯作者: 张力, 博士, 主任药师, 主要研究方向: 中药安全监测与评价, Tel: 010-68586170, E-mail: yty0616@hotmail.com。

种;1985年版和1990年版未收载;1995年版仅收载止喘灵注射液1个品种;2000年版增加了注射用双黄连(冻干);2005年版在1995年版和2000年版基础上增加了清开灵注射液和灯盏细辛注射液共收载了4个品种;2010年版新增了注射用灯盏花素共收载包括止喘灵注射液、注射用双黄连(冻干)、清开灵注射液和灯盏细辛注射液在内5个品种。

纵观中药注射剂的诞生与发展的历程,由于受当时研发条件、仪器设备等诸多条件的制约,工艺水平、质量标准、稳定性等亟待完善和提高已经成为中药注射剂的共性问题。

二、中药注射剂安全性监测现状及不良事件特点分析

1. 中药注射剂安全性监测现状及分析

国家药品不良反应监测中心早期监测数据提示,2001~2003年中药不良事件报告数量占同期报告总数的14%,其中中药注射剂的不良事件报告占中药不良事件报告总数的77%^[2]。近年来监测数据提示,中药不良事件报告数量约占同期报告总数的10%~15%,其中中药注射剂的不良事件报告约占中药不良事件报告总数的70%以上,中药注射剂严重不良事件报告约占中药严重病例报告的70%以上;中药注射剂死亡病例占中药死亡病例报告的80%以上,中药注射剂死亡病例约占中药注射剂严重病例报告的5%。虽然以上数据仅反应临床用药的部分问题,但足以提示中药注射剂的安全风险。

2. 中药注射剂相关突发或群体事件情况分析

近年来,国家中心加强了群体事件的监测、追踪与调查工作,2007~2009年期间发生了“集安益盛清开灵注射液”、“华山丹参注射液”、“力思特科伦双黄连注射液”、“注射用丹参”、“完达山刺五加注射液”、“茵栀黄注射液”和“双黄连注射液”等突发或群体不良事件,2010年至今尚未发生中药注射剂突发或群体事件。其中2007年涉及6起,2008年涉及3起,2009年涉及2起,其用药途径均为静脉滴注。通过对相关事件与病例的现场调查,结合药品的检验结果进行综合分析,表明中药注射剂生产、流通和使用等环节均存在一些急需改进的问题。

3. 中药注射剂安全性事件特点分析

通过国家药品不良反应监测中心病例报告数据库及文献回顾提示,中药注射剂安全性事件具有以

下特点:

(1)过敏反应是中药注射剂不良事件的共性问题。

国家药品不良反应监测中心数据库收到的病例报告显示,中药注射剂的不良事件主要为过敏反应,临床主要表现为皮肤黏膜、呼吸系统损害或全身过敏样反应。

(2)不良反应临床表现的多样性。

除以上中药注射剂的共性问题之外,有些品种引起不良反应的个性问题也不容忽视,其不良反应临床表现可涉及多系统、多器官,血液、泌尿、消化、血液和心血管系统等均可累及,如莲必治注射液引起的肾损害、康莱特及华蟾素注射液引起的静脉炎等。

(3)不良反应的不可预知性。

因中药注射剂过敏反应诱因及表现不一致,故致敏原筛选困难,通过预实验或皮试很难预测并预防不良反应的发生。

(4)用药途径为静脉滴注的不良反应明显高于肌肉注射。

中药注射剂所致严重不良反应病例报告,其用药途径主要为静脉滴注,可能与临床使用中药注射剂静脉滴注比肌肉注射更为普遍有关。

(5)与中成药其他剂型相比,中药注射剂相关突发或群体事件明显多于其他剂型。

(6)卫生院及个人诊所等基层医疗机构缺乏严重不良反应救治经验及措施,不合理使用问题突出。

例如,在上述中药注射剂相关突发或群体事件涉及的死亡病例,多发生于县级或县级以下基层医院及卫生所,其合并用药情况较为突出,死亡原因多为发生全身过敏样反应后缺乏及时有效抢救措施所致。另外,对双黄连注射液相关严重病例进行分析,87%发生于县级医院、卫生院及诊所;54%发生于卫生院及诊所;双黄连注射液相关严重不良事件存在合并用药的病例中,合并使用1种、2种、3种及3种以上的构成比分别为70%、21%、6%和3%,合并用药最多者达11种。

三、中药注射剂相关安全性风险因素分析

1. 药物因素——质量标准与生产过程问题

(1)大部分质量标准有待提高。

已有国家标准的143种中药注射剂中,由于药品

标准颁布的时间不同,受到当时科研水平的限制,建立的质量标准参差不齐。多家仿制的同品种质量参差不齐,目前大多数早上市的中药注射剂有效成分和杂质的含量难以精确控制,因而存在安全隐患是不争的事实。

(2)生产过程中缺乏明确的安全控制的技术与环节。

中药注射剂生产过程中原料辅料的质量和稳定性、生产和制剂工艺、生产条件等环节的问题均影响其安全性,但鉴于早期研究的局限性,导致生产过程缺乏明确的安全控制参数与环节。有些中药注射剂常规质量检验虽然属于合格产品,但由于也受到不同历史时期制剂工业水平的制约,生产工艺落后,缺乏明确的安全控制技术,仍不能规避生产环节风险。

2. 患者个体差异

过敏体质的患者可能对很多抗原物质产生过敏,与其他用药人群相比,更易发生过敏反应。此外,机体生理、病理状态也是使用中药注射剂后发生不良反应的影响因素之一。

3. 使用不当

(1)未按中医理论辨证使用。

临床用药未能准确辨证,是影响中药注射剂疗效的重要因素,同时可能也是影响其安全性的因素。中药的使用讲究“对证用药”,用药对证则是保证中药安全、有效的基础;药不对证不仅无效,而且可能会出现副作用。例如由安宫牛黄丸改良的清开灵注射液具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的作用,临床用于痰热阻闭之内热证,如果用于单纯外感表证则属于误用。

(2)超剂量、超适应症使用。

超剂量、超适应症使用是影响中药注射剂安全性的因素之一。分析有关双黄连注射剂严重不良事件病例报告提示,18%超说明书剂量,3%超适应症,另有2%用药途径是非说明书推荐用法。

(3)临床配伍禁忌研究缺乏科学依据情况下的配伍用药存在较大的风险。

中药注射剂合并用药情况非常普遍,不恰当的配伍可能改变其成分,使杂质析出,或增加不溶性微粒的含量,因此临床不合理配伍,也是影响中药注射剂安全性的重要因素之一。如文献报道,清开灵注射剂与盐酸川芎嗪注射液及维生素B6注射剂

配伍会有沉淀产生^[3-4];双黄连注射液与头孢噻肟钠、盐酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢曲松钠和注射用乳糖酸红霉素4种抗生素配伍后的不溶性微粒数明显多于配伍前^[5],但相关研究均有待于进一步深入。

(4)配液与输注过程中的相关影响因素。

使用时中药注射剂的滴速、浓度及配液环境清洁度、温度等也是影响中药注射剂安全性的重要因素。

4. 由于缺乏系统的研究,多数药品说明书欠规范

目前,许多中药注射剂存在用药剂量过于宽泛、说明书表达不明确等不规范问题。例如,苦碟子注射液说明书用法用量为:“静脉滴注。一次10~40mL,一日1次;用5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液稀释至250~500mL后应用。14天为一疗程;或遵医嘱”;红花注射液说明书用法用量为:“静脉滴注。一次5~20mL,用5%~10%葡萄糖注射液250~500mL稀释后应用,一日1次。10~14次为一疗程,疗程间隔为7~10日”,其说明书中推荐用药剂量范围较大,但缺乏相关用药指导。其次,存在说明书表达不明确、列举现代医学病名不能恰当反映中医学的疾病诊断的问题,如益母草注射液说明书功能主治为:“子宫收缩药。用于止血调经”,类似说明书难以指导临床合理使用。另外,还存在说明书缺乏用药疗程、不良反应信息、禁忌和注意事项等安全性警示内容,这些都是影响中药注射剂安全性问题中不容忽视的环节。

四、中药注射剂的风险管理与对策

药品的风险管理即药品的风险/效益评估过程,它贯穿于药品上市前后整个生命周期,同时也是反复对药品进行评价,使风险效益比不断改善,达到用药风险最小、效益最大的过程,其目的是建立药品安全保障体系,保障公众用药安全有效。药品风险管理包括评估、控制、审核、调整4个阶段^[6],药品风险的评估包括风险识别、分析和评价;控制阶段是选择和实施一定的风险控制措施,保证药品的疗效并降低风险;审核阶段即通过建立机制,监测与评价风险控制的效果,通过监控相关事件重新评价药品的风险效益比,从而评价已采取控制手段的有效性;审核之后进入调整阶段,即对风险管理的手段进行新的调整,以进一步改善风险效益比^[6]。基于对中药注射剂风险的认识,针对不同环节的风险因素提出以下措施:

1. 严格中药注射剂注册审批制度并实施再注册制度

除急、重症用药外,应慎重其他中药注射剂的审批。新注射剂的开发必须有充分的立题依据,重点研发中医急诊、重大疾病用药和不宜口服给药者,注射给药疗效明显优于其他给药途径;同时实施中药注射剂强制再注册制度,要求企业系统梳理、回顾中药注射剂上市前后安全性、有效性研究资料,并对产品安全性及有效性提出评估报告和研究数据,如缺乏相关依据者,要求制定补充研究方案(例如就说明书而言,提供说明书“功能主治”确定依据;有效性及安全剂量的确定依据、与常用药物的配伍研究等;如目前缺乏相关安全性研究数据,应注明:“未有数据证明与其他药品配伍使用的安全性”)。通过提高中药注射剂开发和再注册的准入门槛,从根本上减少其不良反应的发生。

2. 加强中药注射剂生产和质量环节的控制

提高中药注射剂质量标准和生产工艺的同时,药品生产企业应充分引入质量风险管理的理念,加强企业内控标准的建设,从原辅料、生产过程、中间体、成品等进行全程质量监控和风险排查;同时监管部门可要求企业上报质量控制、生产工艺过程详细资料作为工艺核查的标准,并对生产、流通环节的产品进行质量抽检。国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)已就此出台了一系列的举措,例如,2007年8月和2008年11月,分别发布《关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知》^[7]和《关于进一步做好注射剂生产工艺和处方核查工作的通知(急件)》^[8],中药注射剂被列入核查的名单;2007年12月,发布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》^[9],对中药注射剂的成分、原料、制备工艺等各项指标进行了严格的限制,为开展中药注射剂再评价奠定了基础;另外,在流通领域要严格按照《药品经营质量管理规范》要求规范进货渠道,注意储藏、运输、保管、养护,可以通过开展质量抽检及定期质量检查的方式,评价中药注射剂在生产原料、库存成品以及流通和使用环节的质量状态和水平。如2008年1月发布《关于印发2008年国家药品抽检工作计划的通知》^[10],一些重点监测的中药注射剂被列入评价性抽检的名单;同时,2010年版《中国药典》进一步提高了中药注射剂安全性质量控制要求,如一部附录针对中药注射剂有异常毒性、降

压物质、过敏反应、溶血与凝聚检查法以及渗透压摩尔浓度测定法等,所收载的注射用灯盏花素除控制注射剂有关物质外还进行相关物质的检查,对灯盏花素(供注射用)原料标准进行有机溶剂残留物、大孔吸附树脂有机残留物、重金属及有害元素等项目的检查。

3. 规范中药注射剂的临床使用

加强临床医护人员及临床药师,尤其是县、乡镇等基层医疗机构人员关于中药注射剂的合理使用知识的宣传与培训,用药过程中严格遵循《中药注射剂临床使用基本原则》^[11]、《中成药临床应用指导原则》^[12]及药品说明书,从而规避不合理用药行为,减少中药注射剂安全性事件的发生。

4. 药品生产企业是药品风险管理的主体,应重视建立主动监测体系并积极开展基础研究

(1)通过实施中药注射剂重点监测积极探索主动监测方法学和体系建设。

企业是药品安全事件及药品风险管理的第一责任人,药品生产企业应建立全面系统的风险管理方案。受限于观察人群、观察时间等因素,上市前临床试验对药品安全性的评价并不全面。据统计,所有获准上市的药品中,有51%的药品至少存在一个严重不良反应未能在评审阶段中发现^[13],因此,对于研究基础薄弱的中药注射剂,企业建立主动监测体系工作显得尤为重要。上市后药物警戒体系是在“真实世界”中对药品安全性进一步的监测和评价,绝非上市前临床试验不良反应评价的简单延续。主动监测方式是提高药物警戒系统效能的最有效方式,较之被动的自发报告系统,其数据来源方式为系统、主动和连续性的收集,从理论上讲,主动监测不仅能更早发现潜在的风险信号,而且可以更全面了解药品安全特性。近年来,随着药品风险管理理念的引入和我国重点监测工作的开展与实施,主动监测将作为药品风险管理体系中有效的方式,其方法和体系将在风险管理的整体框架内逐步建立,也将在风险识别、确认、评价和控制等方面发挥重要的作用。因此药品生产企业可通过实施中药注射剂重点监测,主动跟踪本企业产品的安全性信息并积极探索适合我国国情及中药注射剂的主动监测模式,这也是提升药品生产企业对中药注射剂风险管理能力的有效方式之一。

(2)积极开展相关基础研究。

为弥补上市前研究的不足,企业应参照已颁布的技术原则进一步开展提高质量标准、生产工艺、非临床安全性研究、临床研究、配伍等研究。通过药学研究全面提高中药注射剂质量;通过规范的临床试验研究对已批准的功能主治、用法用量等提供科学的依据;通过上市后安全性监测和/或非临床研究等补充、完善药品说明书有关安全性信息。

5. 积极推行中药注射剂上市后再评价制度,建立药品淘汰机制

鉴于中药注射剂的安全性问题,为进一步提高中药注射剂安全性和质量可控性,SFDA 出台了一系列有效的技术准则和措施,为中药注射剂安全性再评价指明了方向,成为我国开展药品上市后再评价工作的里程碑。2009 年 1 月,发布了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[14],公布了《中药注射剂安全性再评价工作方案》;2009 年 7 月,发布了《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[15],标志着中药注射剂再评价工作的正式启动,并将双黄连注射剂和参麦注射剂作为第一批综合评价品种,同时公布了《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》、《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》和《中药注射剂安全性再评价资料报送要求》3 个技术要求,通知明确规定了生产企业必须对照《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》的要求,全面排查本企业在药品生产质量控制方面存在的问题和风险,主动采取有效措施风险控制措施;2010 年 4 月,发布了《关于做好 2010 年中药注射剂安全性再评价工作的通知》,将鱼腥草注射液和鱼金注射液作为第二批综合评价品种^[16];2010 年 9 月,为进一步规范和指导中药注射剂安全性再评价工作,公布了《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价技术原则(试行)》等 7 个技术原则^[17]。此外,为提高中药注射剂安全性再评价的工作效率,按计划拟对部分长期不生产、不使用的品种进行直接淘汰,通过对人参茎叶总皂苷注射液和炎毒清注射液两个品种临床应用、必需性和可替代性等综合评价,决定直接淘汰其药用标准^[18]。

总之,由于中药注射剂的安全性问题涉药品上市前后整个生命周期,只有企业提升药品风险管理的责任和意识主动开展工作,各相关监管部门加强沟通、密切协作,才能确保各项风险控制措施的落实与实施,保障公众用药安全的同时促进中药注射剂

健康发展。同时,在上市后药品监测与评价过程中充分引入药物警戒理念^[19],通过包括中药注射剂在内上市后药品重点监测与再评价工作的开展,逐步建立符合我国国情的药品风险管理模式和方法学是目前药品风险管理研究的方向。

参考文献

- 1 施怀生,冯俊禅. 中药注射液创制考源. 中华医史杂志,1995,25(2):107.
- 2 张力,杨晓晖,曹立亚,等. 关于我国中药不良反应监测工作现状和发展的思考. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):581~584.
- 3 申艳梅. 清开灵与盐酸川芎嗪注射液配伍禁忌浅析. 实用中医药杂志,2004,20(8):461.
- 4 卢岳青,阎积慧. 清开灵与维生素 B6 注射液存在配伍禁忌. 中华护理杂志,1997,32(6):370.
- 5 翟丽,刘正猛,郭瑞华,等. 双黄连注射液与 4 种抗生素配伍前后不溶微粒的变化. 时珍国医国药,2007,18(8):1951~1952.
- 6 张力,王钢力,林瑞超. 我国药物警戒信息与风险控制措施的分析与探讨(二). 中国药事,2009,23(9):853~856.
- 7 国家食品药品监督管理局. 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知. 国食药监办[2007] 504 号,2007.
- 8 国家食品药品监督管理局. 关于进一步做好注射剂生产工艺和处方核查工作的通知(急件). 国食药监办 [2008]687 号,2008.
- 9 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知. 国食药监注[2007]743 号,2007.
- 10 国家食品药品监督管理局. 关于印发 2008 年国家药品抽验工作计划的通知. 国食药监市[2008] 21 号,2008.
- 11 卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理局. 关于加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知. 卫医政发 [2008] 71 号,2008.
- 12 国家中医药管理局. 关于印发《中成药临床应用指导原则》的通知. 国食中医药政[2010] 30 号,2010.
- 13 United States General Accounting Office (GAO) GAO/PEMD-90-15 Apr1990.
- 14 国家食品药品监督管理局. 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知. 国食药监办[2009]28 号,2009.
- 15 国家食品药品监督管理局. 关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知. 国食药监办[2009] 359 号,2009.
- 16 国家食品药品监督管理局. 关于做好 2010 年中药注射剂安全性再评价工作的通知. 国食药监办[2010]162 号,2010.
- 17 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知. 国食药监办 [2010]395 号,2010.
- 18 国家食品药品监督管理局. 撤销炎毒清注射液等品种药品标准的通知. 国食药监办[2009]831 号,831.
- 19 张力,杨晓晖. 在中药安全性监测和评价过程中充分引入药物警戒理念. 中国中西医结合杂志,2009,29(9):863~866.

Safety Monitoring of Traditional Chinese Medicine Injections: the Current Status and Risk Management

Zhang Li¹, Ye Zuguang², Ji Shaoliang³

(1. Center for Drug Reevaluation, SFDA, Beijing 100045, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: After a systemic review of the research and developmental history and the current status of safety surveillance of traditional Chinese medicinal injections (TCMIs), the authors analyzed the characteristics and risk factors of recent safety events of TCMIs and proposed to reinforce the approval procedure for drug registration, strengthen quality control in manufacturing, and standardize clinical applications, etc. In addition, the authors propose that the manufacturers should establish a standardized systemic risk management protocol to actively and voluntarily involve in safety evaluation and surveillance. Exploring the active monitoring methodology and system construction by implementing intensive surveillance and strengthening basic science research are crucial in the understanding and control of the risk of TCMIs.

Keywords: Traditional Chinese medicinal injections (TCMIs), Safety monitoring, Risk management, Intensive surveillance, Active/ Voluntary surveillance

(责任编辑:张志华 李沙沙,责任译审:叶祖光)